



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière: Evolução do diagnóstico e tratamento**

Daniel Miranda Spínola Melim

---

**Maio'2019**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière: Evolução do diagnóstico e tratamento**

Daniel Miranda Spínola Melim

**Orientado por:**

Dr. Marco Simão

---

**Maio'2019**

## **Resumo**

A doença de Ménière é uma patologia do ouvido interno definida por episódios recorrentes de vertigem espontânea, hipoacusia neurosensorial intermitente, acufenos e plenitude auricular. Embora a hidrópsia endolinfática seja um achado característico da doença, isoladamente não explica a totalidade dos sintomas. Fatores genéticos, alergológicos ou auto-imunes podem estar subjacentes ao desenvolvimento da doença, contribuindo para a heterogeneidade clínica da mesma. A evolução do diagnóstico levou a que este atualmente seja feito com base em critérios clínicos podendo ser complementado com exames funcionais. As opções terapêuticas incluem a dieta com restrição de sódio, diuréticos e beta-histina. Abordagens minimamente invasivas com administração de corticoesteróide intratimpânico ou ablação do órgão vestibular com gentamicina intratimpânica também são viáveis. Reservam-se abordagens cirúrgicas para os doentes refratários.

**Palavras-Chave:** Doença de Ménière; Hidrópsia endolinfática; Diagnóstico; Tratamento

## **Abstract**

Ménière's disease is a disorder of the inner ear defined by recurrent spontaneous vertigo attacks, fluctuating sensorineural hearing loss, tinnitus and aural fullness. Although endolymphatic hydrops is a typical finding of the disease, it doesn't solely explain the full range of symptoms. Genetic, allergologic and autoimmune factors may underlie the development of the disease, adding to its clinical heterogeneity. Diagnostic evolution has led to the fact that it is currently done based on clinical criteria and can be complemented with functional exams. The therapeutic options include salt restriction diet, diuretics and betahistine. Minimally invasive procedures such as intratympanic corticosteroids or ablation of the vestibular organ with intratympanic gentamicine are also viable. Surgical approach is saved for refractory patients.

**Key Words:** Ménière's Disease; Endolymphatic hydrops; Diagnosis; Treatment

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

# Índice

<b>Resumo.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>5</b>
<b>Definição e Critérios de diagnóstico.....</b>	<b>6</b>
<b>Epidemiologia .....</b>	<b>10</b>
<b>Fisiopatologia e fatores etiológicos .....</b>	<b>11</b>
<b>Avaliação clínica.....</b>	<b>12</b>
<b>Avaliação funcional.....</b>	<b>14</b>
<b>Tratamento .....</b>	<b>15</b>
<b>Tratamento Agudo.....</b>	<b>16</b>
<b>Tratamento Profilático .....</b>	<b>16</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>20</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>22</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>24</b>

## Introdução

Já se passaram mais de 150 anos desde que Prosper Ménière, em 1861, descreveu pela primeira vez a doença que viria a tomar o seu nome. Nesse ano publicou o artigo “*Sur une forme de surdité grave dépendant d’une lésion de l’oreille.*” no *Bulletin de l’Académie impériale de médecine*. [1]

Ménière afirmou que vertigens, náuseas e vômitos eram sintomas muito comuns com os quais se tinha deparado imensas vezes. No entanto, era possível agrupar os doentes tendo em conta uma característica que tinham em comum, a perda de audição. O distúrbio podia ser bilateral, mas mais frequentemente apenas um ouvido era afetado. Ao exame objetivo, o canal auditivo externo, membrana do tímpano e ouvido médio não apresentavam alterações. Acrescentou ainda que os episódios recorrentes de acufenos, vertigens, náuseas e vômitos desapareciam quando a audição no ouvido afetado, ou ambos os ouvidos, era completamente perdida, perda essa que poderia apenas acontecer anos após o início dos sintomas. [2]

Porém, ainda em 1848, Ménière já escrevera sobre a possível correlação entre um problema no ouvido interno, as vertigens e a hipoacusia. Ménière traduziu o livro do autor alemão Wilhelm Kramer “*Traité des maladies de l’oreille.*” [3], tendo adicionado um comentário sobre um caso de uma jovem que se encontrava a viajar, tendo ficado subitamente surda e os principais sintomas acompanhantes eram vertigens e vômitos induzidos pelo movimento. A morte, que se seguiu pouco tempo depois, permitiu a realização de uma autópsia, na qual não encontrou quaisquer alterações no cérebro e cerebelo. Como a doente ficou subitamente surda, sem nunca ter apresentado queixas auditivas, resolveu dissecar e investigar os dois ossos temporais tendo identificado ao nível dos canais semicirculares a presença de um exsudado avermelhado que substituíra o líquido perilinfático. [4]

À data da publicação do artigo, os seus colegas agrupavam todos os casos que se caracterizavam por vertigens, náuseas e vômitos com o diagnóstico de crises apoplectiformes. O seu tratamento requeria a realização de flebotomias terapêuticas extensas e Ménière considerava que o melhor resultado possível seria a recuperação após a terapêutica em apenas alguns meses. Referiu que as vertigens, náuseas e vômitos não são mais do que sintomas de uma doença, e que esta tem de ser definida antes de se

submeter os doentes a procedimentos que possivelmente terão mais efeitos adversos do que benéficos.[2]

Foram necessários vários anos até que se fizessem novos avanços na compreensão da Doença de Ménière (DM), pois apenas em 1938, Hallpike e Cairns, identificaram alterações patológicas nos ossos temporais de dois casos de DM. Descreveram uma dilatação grosseira do espaço endolinfático, afetando principalmente a *scala média* da cóclea e o sáculo.[5] No mesmo ano, no Japão, Yamakawa também apresentou a sua descrição histológica do osso temporal de um doente.[6]

Em 1965, Kimura e Shuknecht, observaram o desenvolvimento constante de hidrópia endolinfática após obliteração do ducto e saco endolinfático em porquinhos-da-índia.[7] Dois anos depois, em 1967, Kimura, continuou o seu estudo experimental utilizando os porquinhos-da-índia alargando o período de observação dos mesmo até 14 meses após lesão do saco e ducto endolinfático por diversas técnicas. Constatou que o bloqueio do fluxo endolinfático levava persistentemente ao desenvolvimento de hidrópia endolinfática (HE), independentemente da técnica cirúrgica utilizada.[8]

Com o estudo dos ossos temporais de doentes diagnosticados com DM, chegou-se à conclusão de que a hidrópia endolinfática pode ser considerada como marcador histopatológico da DM, no entanto poderá não ser responsável por todos os sintomas associados à doença.[9]

## **Definição e Critérios de diagnóstico**

A síndrome de Ménière é uma síndrome multifatorial crónica do ouvido interno caracterizado por episódios recorrentes de vertigem espontânea, hipoacusia neurosensorial intermitente, acufenos e plenitude auricular. Quando estes sintomas não podem ser atribuídos a uma causa específica, é então chamada de Doença de Ménière. Os episódios são súbitos, podendo durar entre 20 minutos e 12 horas tendo um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.[10]

A DM pode ser unilateral ou bilateral. A DM unilateral refere-se à DM cujos sintomas têm origem em apenas um ouvido, ainda que isto não exclua a possibilidade de vir a desenvolver doença bilateral. Alguns doentes podem manifestar apenas um ou

alguns destes sintomas durante anos. O sintoma inaugural mais frequente da DM é a vertigem, em cerca de 41,2% dos doentes comparativamente com 15% dos doentes cujo sintoma inicial é apenas a hipoacúsia.[11]

Nas fases iniciais da doença a hipoacúsia é episódica revertendo após a crise, mas, com a progressão da doença há agravamento progressivo da hipoacúsia, tornando-se permanente.[10]

Associado a estes sintomas até 72% dos doentes podem apresentar episódios súbitos de quedas, sem ser precedido de aura, vertigem ou perda de consciência. Os doentes descrevem uma sensação de estarem a ser empurrados para o chão repetidamente. Estes episódios denominam-se de *drop attacks* ou crises otolíticas de Tumarkin.[12]

Dada a heterogeneidade clínica da doença, o seu diagnóstico é complexo tendo os critérios de diagnóstico sofrido diversas alterações ao longo do tempo.

Em 1972 a American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) publicou pela primeira vez *guidelines* recomendadas para o diagnóstico e tratamento de DM.[13] Com o avanço do conhecimento sobre esta doença, era claro que as *guidelines* teriam de ser atualizadas, e assim aconteceu em 1985 e 1995.

Com estas atualizações caíram em desuso a utilização dos termos DM Coclear e DM Vestibular. A DM Coclear era caracterizada apenas por uma intermitente e progressiva hipoacúsia neurosensorial com resultados nos testes audiométricos típicos da DM. Muitos doentes identificam plenitude auricular coincidente com o agravamento da hipoacúsia. A DM Vestibular por sua vez, era caracterizada apenas por episódios de vertigem. Este diagnóstico era difícil pois não existiam sintomas entre os episódios de vertigem e era apenas aceite na exclusão de outras doenças.[13]

Com a revisão dos critérios da AAO-HNS em 1995, começou-se a classificar a DM em 4 grupos: DM Certa, DM Definitiva, DM Provável, DM Possível, tendo por base critérios clínicos, audiométricos e histopatológicos como a hidrópsia endolinfática.[14]

<b>Tabela 1 – Critérios de diagnóstico da Doença de Ménière 1995</b>
<b>Certa</b> Doença de Ménière Definitiva com confirmação histopatológica
<b>Definitiva</b> Dois ou mais episódios vertiginosos com a duração mínima de 20 minutos Perda auditiva documenta audiometricamente em pelo menos uma ocasião Acufenos ou sensação de plenitude auricular no ouvido afetado Outras causas excluídas
<b>Provável</b> Certeza de um episódio vertiginoso Perda auditiva documenta audiometricamente em pelo menos uma ocasião Acufenos ou sensação de plenitude auricular no ouvido afetado Outras causas excluídas
<b>Possível</b> Episódio vertiginoso do tipo de Ménière sem perda auditiva documentada, ou Hipoacusia neurosensorial, intermitente ou fixa, com presença de desequilíbrio, mas sem certeza de episódios vertiginosos Outras causas excluídas

Tabela 1 – AAO-HNS 1995 *guidelines* para o diagnóstico e avaliação do tratamento de Doença de Ménière (adaptado) [14]

Recentemente, em 2015, retomando o esforço já empregue na elaboração de critérios de diagnóstico para a DM, foram elaborados novos critérios com o contributo de diversos comités científicos da Europa, América, Japão e Coreia.

Nestes novos critérios incluem-se duas classificações: DM Definitiva e DM Provável.[15]



<b>Tabela 2 – Critérios de diagnóstico da Doença de Ménière 2015</b>
<b>DM Definitiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Dois ou mais episódios vertiginosos espontâneos, cada um com uma duração entre 20 minutos e 12 horas.</li> <li>B. Hipoacúsia neurosensorial de baixa a média frequência, registado audiometricamente, no ouvido afetado em pelo menos uma ocasião antes, durante ou depois dos episódios vertiginosos.</li> <li>C. Sintomas auriculares intermitentes (hipoacúsia, acufenos ou plenitude auricular) no ouvido afetado.</li> <li>D. Excluem-se outros diagnósticos vestibulares.</li> </ul>
<b>DM Provável</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Dois ou mais episódios vertiginosos ou de tonturas, cada um com uma duração entre 20 minutos e 24 horas.</li> <li>B. Sintomas auriculares intermitentes (hipoacúsia, acufenos ou plenitude auricular) no ouvido afetado.</li> <li>C. Excluem-se outros diagnósticos vestibulares.</li> </ul>

Tabela 2 - Lopez-Escamez *et al*, 2015 *guidelines* para o diagnóstico e avaliação do tratamento de Doença de Ménière (adaptado) [15]

Os critérios de 2015 têm começado a ser aplicados, no entanto, dada a sua recente publicação a maioria dos estudos e publicações atuais sobre DM ainda se baseiam nos critérios de 1995.

Um dos principais objetivos das novas *guidelines* passa por permitir uma fácil e melhor recolha de dados clínicos, possibilitando a formação de grupos de doentes mais homogêneos e à condução de um maior número de estudos, o que aumentará o nosso conhecimento sobre a DM.

*Nakashima, et al.* defendem que uma forma de otimizar a classificação proposta por *Lopez-Escamez, et al.* em 2015, seria a utilização da ressonância magnética para confirmação de hidrópsia endolinfática. Argumentam ainda que se deve proceder à reintrodução dos termos DM Vestibular e DM Coclear, aquando diagnóstico de DM, pois estudos identificaram a presença de hidrópsia endolinfática apenas no vestíbulo ou na cóclea em doentes atípicos.[16] Com esta nova proposta de classificação baseada em

critérios não só clínicos como também imagiológicos pretende-se uma melhoria no diagnóstico e tratamento da DM no futuro.[11]

## **Epidemiologia**

Os dados epidemiológicos sobre a DM são muito variáveis o que reflete a ainda atual incerteza diagnóstica ou aplicação de diferentes critérios de diagnóstico que foram evoluindo ao longo do tempo, assim como diferentes metodologias e populações estudadas.

A DM é considerada uma doença do adulto, com uma idade de média de início dos sintomas entre a quarta e sétima década de vida. E como seria de esperar numa doença crónica, a prevalência aumenta com a idade. A prevalência da DM varia entre 3,5 em 100.000 até 513 per 100.000.[17,18] A incidência por sua vez, também ela apresenta significativa variabilidade, entre os 8,2 em 100.000 e os 157 em 100.000.[17]

Ainda que menos frequente a DM pode afetar crianças sendo que as percentagens de casos pediátricos de DM variam entre os 0,4% a 7,0%.[19]

Quanto aos estudos que avaliam o predomínio do género afetado na DM, diversos estudos reportam um predomínio do género feminino tendo-se verificado um rácio feminino:masculino de 1,89:1 nos Estados Unidos da América.[20] Em 2005, num estudo realizado no Japão identificaram um rácio de 1,3:1.[21] No sul da Finlândia, obtiveram outros valores, nomeadamente um predomínio no género feminino de 4,3:1 feminino:masculino.[22] Alguns autores consideram que este predomínio no género feminino pode ter como causa subjacente uma influência hormonal.[11]

A prevalência de doença bilateral aumenta com a idade e duração de DM. Há um aumento da progressão de doença unilateral para bilateral desde os 35% nos primeiros 10 anos de DM aos 47% após 20 anos.[23] A frequência de doentes com DM bilateral é de 24%, dos quais apenas 11% apresentavam doença bilateral como apresentação inicial.[11]

A maioria dos casos de DM são esporádicos, mas 5-15% dos doentes apresentam história familiar de DM com um padrão hereditário autossómico dominante com

penetrância incompleta. Porém, heterogeneidade genética está descrita para a DM e apesar de vários genes estarem identificados, atualmente acrescentam pouca informação para a etiopatogénese da doença.[24]

### **Fisiopatologia e fatores etiológicos**

O trabalho desenvolvido por *Merchant et al.* mostrou que os ossos temporais de doentes com DM tinham de facto HE, porém identificou outros casos em que apesar de estar presente HE, estes não exibiam os sintomas clássicos de DM.[9]

Surge então uma nova perspetiva sobre a relação entre HE e DM. *Foster e Breeze* identificaram que um número significativo de casos de indivíduos com HE não preenchiam os critérios para o diagnóstico de DM mas por outro lado, os doentes com DM tinham HE em pelo menos um ouvido. No entanto, a hidrópsia isoladamente não é suficiente para causar DM, indicando que devem existir mais co-fatores que permitam a transformação de HE assintomática em DM.[25]

Estudos recentes com recurso à ressonância magnética corroboram esta correlação havendo então forte evidência que a HE não é consequência, mas sim uma provável causa da DM.[26]

Dados genómicos e epidemiológicos apoiam três principais hipóteses etiológicas: fatores alergológicos, auto-imunes e genéticos. A própria correlação e efeito cumulativo entre os diversos co-fatores etiológicos poderá também explicar a heterogeneidade clínica na DM.[10]

- **Alergias**

A presença de alergia é cerca de três vezes superior em doentes com história de DM. Até 58% dos doentes apresentam história de alergias e 41% tinham um *prick test* positivo, sendo o alérgénio mais comum a gliadina.[27] Apesar desta associação ser baseada em dados observacionais, diversos autores defendem que a alergia é um fator etiológico plausível na DM e se identificada, o tratamento dirigido e a evicção do alérgénio podem levar ao controlo sintomático da DM.[28]

- **Autoimunidade**

Achados como a resposta à corticoterapia, identificação de níveis elevados de autoanticorpos ou complexos imunes contra antígenos do ouvido interno no soro de alguns doentes apoiam esta hipótese.[29]

A elevada prevalência de doenças autoimunes sistêmicas como a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e espondilite anquilosante também apoiam uma base autoimune em subgrupos de doentes com DM, o que poderá ter implicações na sua abordagem terapêutica.[30]

Apesar desta hipótese ser defendida por diversos autores, ainda não se identificou nenhum autoanticorpo exclusivo da DM ou comum a todos os doentes pelo que continuam os estudos para determinar a verdadeira prevalência de mecanismos autoimunes na fisiopatologia da DM e os novos tratamentos que poderão ser desenvolvidos.[29]

- **Genética**

Dados epidemiológicos apoiam a hipótese de fatores genéticos estarem envolvidos na etiologia da DM, como a identificação de DM familiar com um padrão hereditário autossômico dominante com penetrância incompleta em 5-15% dos casos.[24]

Através de técnicas de sequenciação genómica de nova geração identificaram-se mutações nos genes FAM136A e DTNA em doentes com DM familiar.[31] Identificaram-se ainda associações de variantes alélicas dos genes MICA, TLR10 e NFKB1 com a hipoacusia progressiva em doentes com DM.[10]

### **Avaliação clínica**

Ainda hoje, o diagnóstico da DM tem por base a história clínica e o registo audiométrico de hipoacusia no ouvido afetado. Apesar da clínica ser facilmente identificada no contexto de uma crise, o diagnóstico pode ser um desafio, porque frequentemente o doente não apresenta a sintomatologia completa ou porque nos períodos inter-crise o exame objetivo é frequentemente normal.[32]

O exame objetivo vestibular compreende um conjunto de testes onde se incluem a observação de nistagmo espontâneo, nistagmo pós agitação cefálica, nistagmo vibratório e teste de impulso cefálico.

O nistagmo espontâneo na DM deve ser avaliada em relação à direção, sentido e mudanças com a posição cefálica e do olhar. Apesar de não existir consenso, está descrito uma sequência de nistagmo espontâneo na DM em que inicialmente temos um nistagmo em direção ao ouvido afetado (nistagmo irritativo) seguido de nistagmo em direção ao ouvido saudável (nistagmo parético) e finalmente em direção ao ouvido afetado (nistagmo de recuperação).[33]

O nistagmo pós agitação cefálica (*Head shake nistagmus*) é evocado através da agitação da cabeça do doente no plano horizontal, indicando a presença e localização da disfunção vestibular. Cerca de 68% dos doentes com DM tinham um teste patológico comparativamente a apenas 43% quando realizado os tradicionais testes calóricos, indicando que o nistagmo pós agitação cefálica é sensível a detetar disfunção vestibular.[34] O HSN tende a exacerbar o nistagmo espontâneo quer na sua fase irritativa quer na parética.[35]

A aplicação de um estímulo vibratório nas mastoídes, osso frontal ou até mesmo nos músculos do pescoço pode desencadear um nistagmo em doentes com lesão vestibular. O nistagmo induzido por vibração (VIN) é mais frequentemente despoletado durante a fase irritativa (63,7%) e tende a ter como direção o ouvido saudável. Existe então uma dissociação entre o HSN e o VIN durante a fase irritativa, sendo que o primeiro bate predominantemente para o lado lesado e o segundo bate em direção do ouvido saudável.[35]

O teste de impulso cefálico (HIT) é outro exame realizável à cabeceira do doente como complemento à avaliação do nistagmo espontâneo. Baseia-se no reflexo vestibulo-ocular que consiste na avaliação do movimento ocular em resposta a rápidos movimentos da cabeça. Pode ser patológico em 45% dos doentes, tendo ainda importante aplicação no seguimento dos mesmos após o tratamento com gentamicina ou cirúrgico.[32]

## **Avaliação funcional**

Não existe nenhum teste funcional específico da DM e os mais utilizados tentam compreender e avaliar a função da cóclea e vestibulo. Destacam-se a audiometria, eletrococleografia (ECocG), potenciais miogénicos vestibulares evocados (VEMP), teste calórico e teste de impulso cefálico com vídeo (V-HIT).[11]

O diagnóstico de DM definitiva inclui o registo audiométrico de uma hipoacusia neurosensorial para baixas-médias frequências, no ouvido afetado, pelo menos uma vez, antes, durante ou depois de um episódio de vertigem. Na DM, o ouvido afetado apresenta um limiar aumentado, de pelo menos 30dB em duas frequências adjacentes inferiores a 2000Hz. No caso de DM bilateral o limiar é de 35dB. Caso um registo audométrico posterior demonstre uma recuperação da função auditiva, corrobora-se o diagnóstico de DM.[15]

A eletrococleografia é uma técnica que consiste em obter um potencial evocado auditivo através de um curto estímulo sonoro e registado através de um elétrodo intratimpânico ou extratimpânico. A sensibilidade e especificidade do teste são superiores quando se utiliza um elétrodo intratimpânico. Os parâmetros avaliados na ECocG são o Potencial de Soma (PS) com origem nas células ciliadas do órgão de Corti e o Potencial de Ação (PA) do nervo auditivo. O rácio PS/PA é o critério mais significativo para a identificação de EH e diagnóstico de DM, sendo que este rácio encontra-se aumentado na DM.[10,36]

O teste dos potenciais miogénicos vestibulares evocados avalia a função do sáculo e utrículo, consistindo na medição de potenciais através de elétrodos colocados no músculo esternocleidomastoideu (VEMP cervicais – cVEMP) ou no músculo oblíquo inferior (VEMP oculares- oVEMP), respetivamente, após estimulação acústica ou vibração óssea.[11]

O sáculo é uma das estruturas do ouvido interno mais frequentemente afetada pela HE, pelo que os cVEMP podem ser uteis na sua identificação. Os oVEMP, embora úteis na avaliação do utrículo, são menos utilizados no contexto de DM. Na DM os doentes apresentam alterações nomeadamente um aumento da latência e diminuição da amplitude dos VEMP.[37] As amplitudes dos cVEMP correlacionam-se com o estadio

da doença, sendo que em fases iniciais as amplitudes são superiores às registadas com a progressão da doença.[11]

O teste calórico é um método simples de avaliação do canal semicircular horizontal através do estudo do reflexo vestibulo-ocular. Este exame testa frequências muito baixas, entre os 0,002-0,004Hz.[32] O teste calórico foi identificado como anormal entre 42% a 84% dos doentes com DM. Também se observou uma correlação entre o declínio audiométrico e o défice vestibular nas provas calóricas com a progressão da DM, sendo que esta associação confirma uma progressão da doença labiríntica não seletiva.[38]

Individualmente, o teste calórico pode ser insuficiente na determinação da DM, pois apenas avalia disfunção vestibular no canal semicircular horizontal, não identificando hidrópia noutro ponto do aparelho vestibular.

O V-HIT consiste na utilização de um dispositivo de vídeo na avaliação do reflexo vestibulo-ocular com frequências mais elevadas, entre os 5-7Hz, aquando realização do teste HIT. Como vantagem temos a possibilidade de avaliar todos os canais semicirculares dependendo da direção do impulso da cabeça do doente. O teste é considerado anormal quando se identificam sacadas corretoras (*overt e covert saccades*).[39]

Na DM encontramos frequentemente uma dissociação entre os resultados do teste calórico e do V-HIT. Doentes podem apresentar uma função do canal semicircular horizontal normal com o V-HIT e simultaneamente uma resposta diminuída ao teste calórico. Esta dissociação pode ser explicada pelo diferente tipo de estímulo e frequência utilizada em cada um dos testes. O V-HIT tem sido utilizado com sucesso no seguimento de doentes com DM submetidos a terapêutica com gentamicina intratimpânica.[39]

## **Tratamento**

Os principais objetivos do manejo da DM são o alívio sintomático durante os episódios agudos de vertigem, a prevenção de novos episódios e impedir o dano e défice progressivo da função auditiva e vestibular nos ouvidos afetados.

Embora tenha havido progresso nos dois primeiros objetivos, o controlo do dano progressivo à função auditiva e vestibular ainda não foi alcançado.[11]

Dado a possível etiopatogénese multifatorial da DM, uma abordagem personalizada nos doentes com DM é recomendada. Portanto, na presença de comorbilidades como alegrias, enxaqueca ou doenças autoimunes, estas devem de ser tratadas.[40]

É essencial informar o doente sobre a história natural da doença, discutir as diferentes opções terapêuticas e os seus potenciais efeitos adversos, promovendo a participação ativa do doente na tomada de decisões, aumentando a adesão ao tratamento.[10]

### **Tratamento Agudo**

Os episódios agudos de DM são autolimitados e frequentemente resolvem em algumas horas. O tratamento de um evento agudo é meramente sintomático.[10]

Fármacos com ação central antihistamínica e anticolinérgica têm o efeito de supressão do sistema vestibular, assim como a ação antiemética. Destes destacam-se o dimenidrinato pelo seu rápido início de ação, a meclozina por ter fraco efeito sedativo e a prometazina que embora tenha efeito sedativo significativo, existe em fórmula retal, sendo útil esta via de administração quando os vómitos não permitem a via oral. As benzodiazepinas, nomeadamente o lorazepam, são frequentemente utilizadas pelo seu efeito agonista GABA.[11]

### **Tratamento Profilático**

- **Dieta e diuréticos**

Uma dieta com restrição de sal e a utilização de diuréticos são classicamente considerados uma das primeiras medidas terapêuticas a instituir, baseando-se no conhecimento sobre a sua interferência com o equilíbrio hídrico. Postula-se que um consumo elevado de sal, aumenta o nível sérico de sódio e consequentemente o nível de sódio endolinfático, contribuindo para o aumento da pressão endolinfática.[10]



O uso de diuréticos orais como a hidroclorotiazida pode ser benéfico no controle sintomático da DM tendo sido identificado uma diminuição da frequência dos episódios vertiginosos.[41]

Apesar da evidência científica disponível ser de baixa qualidade, recomenda-se a evicção do uso de sal na alimentação assim como a utilização de diuréticos.[40]

- **Beta-histina**

A beta-histina é um análogo estrutural da histamina que atua como um agonista dos recetores H1 e antagonista dos recetores H3.[42] O seu mecanismo de ação passa por melhorar a microcirculação atuando nos esfíncteres pré-capilares da *stria vascularis*, reduzindo a produção e aumentando a absorção da endolinfa.[43]

A sua recomendação não é consensual pois, embora alguns estudos apoiem o efeito benéfico da beta-histina no tratamento da DM, um estudo recente conhecido como o estudo BEMED, utilizando doses de beta-histina de 48 ou 114mg/dia, não identificou diferença na incidência de episódios de vertigem e função vestibular entre os grupos tratados com beta-histina e os grupos de placebo. [44,45]

- **Corticosteróides sistémicos**

Os corticosteroides orais têm sido utilizados com base na hipótese de que mecanismos inflamatórios e imunes participam na fisiopatologia da DM. Doentes medicados com prednisona durante 18 semanas viram a frequência dos episódios de vertigem reduzidos em 50% e a duração dos mesmo em 30%.[46] A ação dos corticosteróides na DM não se limita aos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, tendo-se verificado que estes aumentavam a expressão de aquaporina 3 no ouvido interno estimulando a absorção endolinfática.[47]

- **Dispositivos de pressão positiva**

Equaciona-se atualmente que o aumento da pressão no ouvido médio pode causar um descongestionamento do labirinto melhorando a absorção da endolinfa.[48] Estes dispositivos aplicam pulsos de pressão positiva no canal auditivo externo, que são transmitidos ao ouvido médio através de um tubo de timpanostomia e atinge o ouvido interno através das membranas da janela oval e redonda.[10] No entanto meta-análises recentes mostram resultados não concordantes.[49,50]

- **Corticosteróide intratimpânico**

A injeção intratimpânica de corticosteróides apresenta vantagens em relação à sua administração sistêmica, pois é possível atingir níveis mais elevados de concentração de fármaco na endolinfa. Dada a reduzida difusão para a circulação sistêmica esta via de administração torna-se útil nos doentes com contraindicação para realização de corticoterapia sistêmica.[51]

Em 2015, uma revisão de 6 estudos, mostrou evidência que apoia o efeito benéfico da corticoterapia intratimpânica na DM, não havendo consenso no protocolo e doses terapêuticas.[52]

Mais recentemente, um estudo que comparou a administração intratimpânica de metilprednisolona *versus* gentamicina em doentes com DM unilateral, concluiu que as injeções de metilprednisolona eram uma opção eficaz e não ablativa no tratamento da doença refratária.[53]

- **Gentamicina intratimpânica (IGT)**

Foi ainda em 1957 que *Schuknecht et al* publicou pela primeira vez a administração de aminoglicosídeo intratimpânico, a estreptomicina, na DM.[54] A estreptomicina foi posteriormente substituída pela gentamicina com o objetivo de reduzir o risco de perda auditiva. Considera-se que a gentamicina é mais vestibulotóxica do que ototóxica.[55]

A administração de IGT tem como objetivo danificar as células ciliadas vestibulares, obtendo uma estável e constante hipofunção vestibular periférica à qual o cérebro se consegue adaptar, eliminando os episódios de vertigem intermitentes característicos da DM. Comparativamente à via sistêmica, a via intratimpânica tem como vantagem evitar a toxicidade do ouvido contralateral e aumentar a concentração do fármaco no ouvido interno.[10]

Em 2011 uma revisão da Cochrane conclui que a IGT é um tratamento eficaz resolvendo as queixas de vertigem na DM, não deixando de frisar a possível perda auditiva, secundária à ototoxicidade do fármaco, como principal efeito adverso.[55]

Recomenda-se a utilização de baixas doses de IGT com grande intervalo de tempo entre as injeções, seguida de vigilância em relação à função vestibular com base

na avaliação clínica, funcional (VEMP e V-HIT) e número de episódios vertiginosos subsequentes ao tratamento.[40]

- **Cirurgia do saco endolinfático (CSE)**

Em 1927, fez-se a primeira proposta de CSE com uma técnica que envolvia a drenagem da endolinfa em excesso para a mastoide.[56] Desde então, múltiplas variantes da técnica foram desenvolvidas desde a descompressão do saco endolinfático à formação de shunts. No entanto, em 1998 foi publicado um estudo comparando a CSE com a colocação de um tubo transtimpânico, sendo ambas igualmente eficazes no controlo da vertigem nos doentes com DM, levantando a hipótese da CSE apenas ter efeito placebo.[57]

Atualmente esta abordagem cirúrgica continua a ser utilizada embora revisões mais recentes concluam que a evidência científica sobre o efeito benéfico da CSE na DM é de baixa qualidade.[58]

- **Labirintectomia**

A labirintectomia é um procedimento que consiste na remoção total do labirinto possibilitando um controlo sintomático da doença de 95 a 99%. Sendo uma técnica que implica uma perda total da audição no ouvido tratado, reserva-se para doentes com uma função auditiva residual.[10]

Atualmente é possível a realização simultânea de uma labirintectomia e colocação de um implante coclear, estando provado a sua utilidade na reabilitação auditiva destes doentes.[59]

- **Neurectomia vestibular (NV)**

Quando a abordagem médica ou minimamente invasiva não é suficiente para o controlo da DM, a secção seletiva do nervo vestibular possibilita o controlo dos episódios vertiginosos. Esta abordagem é preferida à labirintectomia, pois com o desenvolvimento da NV diminuiu-se o risco de lesão do nervo coclear e consequentemente de perda auditiva.[60]

Dada a ausência de um marcador biológico para o desenvolvimento de DM bilateral, recomenda-se que os doentes não devem de ser submetidos a cirurgias irreversíveis nos primeiros 10 anos após o diagnóstico.[10]

## **Conclusão**

Embora a sua primeira descrição remonte a 1861, a doença de Ménière continua a ser uma entidade enigmática. O seu diagnóstico é difícil, possivelmente pelas ainda atuais dúvidas em relação aos mecanismos fisiopatológicos da doença. À luz do conhecimento atual, sabe-se que a hidrúpsia endolinfática é uma provável causa da doença de Ménière, mas que esta isoladamente não é suficiente para explicar todos os sintomas da doença. A presença de determinados co-fatores, nomeadamente, alergológicos, auto-imunes e genéticos, poderão estar na base da transformação da hidrúpsia endolinfática assintomática na entidade conhecida como doença de Ménière.

Os critérios de diagnóstico da doença de Ménière sofreram múltiplas alterações e revisões ao longo dos anos. Atualmente o diagnóstico é ainda de exclusão, tendo por base critérios clínicos e registo audiométrico. Com a evolução dos métodos de imagem outras classificações já têm sido propostas. Quando a ressonância magnética e outros exames funcionais, como o V-HIT e VEMP, forem utilizados com frequência será possível a identificação precoce de hidrúpsia endolinfática, influenciando o diagnóstico e tratamento da doença no futuro.

O tratamento ideal passaria por prevenir a vertigem e a perda auditiva melhorando ainda os acúfenos que também influenciam a qualidade de vida dos doentes. Atualmente o tratamento engloba medidas dietéticas com restrição salina, utilização de diuréticos e ainda um possível tratamento por pressão positiva. Caso o doente não obtenha controlo sintomático, opta-se pela injeção intratimpânica de corticosteroides. A utilização de terapêuticas ablativas como a gentamicina intratimpânica ou procedimentos cirúrgicos reserva-se para doentes refratários.

Uma limitação clara passa pela falta de evidência científica robusta sobre a doença de Ménière. Apesar de ser amplamente abordado na literatura científica, a história natural variável da doença, a inexistência de um teste específico e a

etiopatogenia multifatorial da doença, tornam difícil criar grupos uniformes de doentes para a realização de estudos. A aplicação uniforme dos mais recentes critérios de diagnóstico, do seguimento e tratamento poderá facilitar a realização de estudos futuros com maior grau de evidência.

## **Lista de Abreviaturas**

American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery - AAO-HNS

CSE- Cirurgia do saco endolinfático

cVEMP- Potenciais miogénicos vestibulares evocados cervicais

DM- Doença de Ménière

ECocG- Eletrococleografia

HE- Hidrópsia endolinfática

HSN- *Head shake nistagmus*

HIT- Teste de impulso cefálico

IGT- Gentamicina intratimpânica

NV- Neurectomia vestibular

oVEMP- Potenciais miogénicos vestibulares evocados oculares

PA- Potencial de ação

PS- Potencial de Soma

VEMP- Potenciais miogénicos vestibulares evocados

V-HIT- Teste de impulso cefálico com vídeo

VIN- Nistagmo induzido por vibração

## **Agradecimentos**

Queria começar por agradecer ao Prof. Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão por toda a disponibilidade, receptividade e motivação que contribuíram para a realização deste trabalho final de mestrado.

Agradeço a todos os meus amigos que me acompanharam e motivaram neste percurso académico.

Um especial agradecimento aos meus pais e restante família, pelo constante apoio além-mar, sem o qual a conclusão deste trabalho e restantes etapas do curso não seria possível.

## Bibliografia

1. P. Ménière, "Sur une forme de surdité grave dépendant d'une lésion de l'oreille," *Bulletin de l'Académie impériale de médecine*, XXVI, 241, 1861.
2. H. L. Williams, "A review of Ménière's original papers in the light of our present knowledge of Ménière's disease.," *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, pp. 58(3), 761–770.
3. W. Kramer, "Traité des maladies de l'oreille," Paris, Germer Baillière, 1848.
4. M. Atkinson, "Meniere's famous autopsy and its interpretation.," *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 42(3), 186–187.
5. C. Hallpike and H. Cairns, "Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome," *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1983.
6. K. Yamakawa, "Hearing organ of a patient who showed Meniere's symptoms," *Jornal Otolaryngol Soc Jpn*, 2310-2312, 1939.
7. R. S. Kimura and H. F. Schuknecht, "Membranous Hydrops in the Inner Ear of the," *Pract. Oto-Rhino-Laryngol*, 1965.
8. R. S. Kimura, "Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops," *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, pp. 664-687, 1967.
9. S. N. Merchant, J. C. Adams, and J. B. Nadol, "Pathophysiology of Ménière's syndrome: Are symptoms caused by endolymphatic hydrops?," *Otology and Neurotology*. 2005.
10. Espinosa-Sanchez, J. M and J. A. Lopez-Escamez , "Menière's disease," in *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier B.V, 2016.
11. T. Nakashima, I. Pyykkö, A. A. Megan, L. C. Margaretha, A. F. Carol, F. M. Nauman, A. M. Cliff, N. Shinji and Y. Yi-Ho, "Meniere's disease.," *Nature Reviews*, 2016.
12. E. Kentala, M. Havia, and I. Pyykkö, "Short-lasting drop attacks in Meniere's disease," *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 2001.
13. C. o. H. a. Equilibrium., "Report of subcommittee on equilibrium and its measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting," *Trans. Am. Acad Ophthalmol. Otolaryngol*, pp. 76,



1462–1464, 1972.

14. N. Surgery *et al.*, “Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière’s disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc.,” *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1995
15. J. A. Lopez-Escamez *et al.*, “Diagnostic criteria for Menière’s disease,” *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.*, 2015.
16. M. Kato *et al.*, “Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Meniere’s disease,” *Acta Otolaryngol.*, 2013.
17. T. H. Alexander and J. P. Harris, “Current Epidemiology of Meniere’s Syndrome,” *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010
18. P. Wladislavosky-Waserman, “Meniere’s disease: A 30-Year epidemiologic and clinical study in rochester, mn, 1951-1980.,” *Laryngoscope*, 1984.
19. Y. H. Choung, K. Park, C. H. Kim, H. J. Kim, and K. Kim, “Rare cases of Ménière’s disease in children,” *J. Laryngol. Otol.*, 2006.
20. J. P. Harris and T. H. Alexander, “Current-day prevalence of ménière’s syndrome,” *Audiol. Neurotol.*, 2010.
21. H. Shojaku *et al.*, “Epidemiologic characteristics of definite Ménière’s disease in Japan: A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures,” *ORL*, 2005.
22. M. Havia, E. Kentala, and I. Pyykkö, “Prevalence of Menière’s disease in general population of southern Finland,” *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 2005.
23. D. Huppert, M. Strupp, and T. Brandt, “Long-term course of Menire’s disease revisited,” *Acta Oto-Laryngologica*. 2010.
24. T. Requena *et al.*, “Familial clustering and genetic heterogeneity in Meniere’s disease,” *Clin. Genet.*, 2014.
25. C. A. Foster and R. E. Breeze, “Endolymphatic hydrops in Ménière’s disease: Cause, consequence, or epiphenomenon?,” *Otol. Neurotol.*, 2013.
26. K. Morimoto *et al.*, “Endolymphatic hydrops in patients with unilateral and bilateral Meniere’s disease,” *Acta Otolaryngol.*, 2017.
27. M. J. Derebery, “Allergic management of Meniere’s disease: An outcome study,” *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 2000.

28. H. M. Weinreich and Y. Agrawal, "The link between allergy and Menière's disease," *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2014.
29. S. H. Kim, J. Y. Kim, H. J. Lee, M. Gi, B. G. Kim, and J. Y. Choi, "Autoimmunity as a candidate for the etiopathogenesis of Meniere's disease: Detection of autoimmune reactions and diagnostic biomarker candidate," *PLoS One*, 2014.
30. I. Gazquez *et al.*, "High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with menière's disease," *PLoS One*, 2011.
31. T. Requena, S. Cabrera, C. Martín-Sierra, S. D. Price, A. Lysakowski, and J. A. Lopez-Escamez, "Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease," *Hum. Mol. Genet.*, 2015.
32. Reunião de Inverno, Doença de Ménière. (2013). *Associação Portuguesa de Otoneurologia.*,  
[http://www.otoneuro.pt/images/stories/noticias/Resumos\\_R\\_Inverno2013.pdf](http://www.otoneuro.pt/images/stories/noticias/Resumos_R_Inverno2013.pdf)
33. M. S. Welgampola, A. P. Bradshaw, C. Lechner, and G. M. Halmagyi, "Bedside Assessment of Acute Dizziness and Vertigo," *Neurologic Clinics*. 2015.
34. C. H. Kim, J. E. Shin, T. S. Kim, B. S. Shim, and H. J. Park, "Two-dimensional analysis of head-shaking nystagmus in patients with Meniere's disease," *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.*, 2013.
35. S. U. Lee, H. J. Kee, S. S. Sheen, B. Y. Choi, J. W. Koo, and J. S. Kim, "Head-shaking and vibration-induced nystagmus during and between the attacks of unilateral ménière's disease," *Otol. Neurotol.*, 2015.
36. W. P. Gibson, "The clinical uses of electrocochleography," *Frontiers in Neuroscience*. 2017.
37. M. Maheu, J. M. Alvarado-Umanzor, A. Delcenserie, and F. Champoux, "The clinical utility of vestibular-evoked myogenic potentials in the diagnosis of Ménière's disease," *Frontiers in Neurology*. 2017.
38. K. P. McMullen, C. Lin, M. S. Harris, and O. F. Adunka, "Correlation of Objective Audiometric and Caloric Function in Ménière's Disease," *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)*, 2017.

39. K. M. Riska and O. D. Murnane, "The Video Head Impulse Test," in *Dizziness and Vertigo Across the Lifespan*, 2018.
40. Magnan J, Özgirgin N, Trabalzini F, Lacour M, Lopez Escamez A, Magnusson M, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol* 2018; 14(2): 317-21
41. M. G. Crowson, A. Patki, and D. L. Tucci, "A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease," *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2016.
42. F. Gbahou, E. Davenas, S. Morisset, and J.-M. Arrang, "Effects of Betahistine at Histamine H3 Receptors: Mixed Inverse Agonism/Agonism In Vitro and Partial Inverse Agonism In Vivo," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010.
43. J. K. Dziadziola, E. L. Laurikainen, J. D. Rachel, and W. S. Quirk, "Betahistine increases vestibular blood flow," *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 1999.
44. J. J. P. Nauta, "Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014.
45. C. Adrion, C. S. Fischer, J. Wagner, R. Gürkov, U. Mansmann, and M. Strupp, "Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: Primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial)," *BMJ*, 2016.
46. E. Morales-Luckie, A. Cornejo-Suarez, M. A. Zaragoza-Contreras, and O. Gonzalez-Perez, "Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: A pilot study," *Otol. Neurotol.*, 2005.
47. J. Nevoux, S. Viengchareun, I. Lema, A. L. Lecoq, E. Ferrary, and M. Lombès, "Glucocorticoids stimulate endolymphatic water reabsorption in inner ear through aquaporin 3 regulation," *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, 2015.
48. S. van Sonsbeek, B. Pullens, and P. P. van Benthem, "Positive pressure therapy for Ménière's disease or syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
49. M. I. Syed, J. A. Rutka, J. Hendry, and G. G. Browning, "Positive pressure

- therapy for Meniere's syndrome/disease with a Meniett device: A systematic review of randomised controlled trials," *Clin. Otolaryngol.*, 2015.
50. S. F. Ahsan, R. Standring, and Y. Wang, "Systematic review and meta-Analysis of meniETT therapy for meniere's disease," in *Laryngoscope*, 2015.
  51. C. Herraiz, G. Plaza, J. M. Aparicio, I. Gallego, S. Marcos, and C. Ruiz, "Transtympanic steroids for ménière's disease," *Otol. Neurotol.*, 2010.
  52. M. I. Syed, O. Ilan, J. Nassar, and J. A. Rutka, "Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: Up to date evidence for clinical practice," *Clin. Otolaryngol.*, 2015.
  53. M. Patel *et al.*, "Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial," *Lancet*, 2016.
  54. H. F. Schuknecht, "Ablation therapy in the management of Meniere's disease.," *Acta Otolaryngol Suppl*, pp. 132, 1-42., 1957.
  55. B. Pullens and P. P. van Benthem, "Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome," *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011.
  56. G. Portmann, "Vertigo: surgical treatment by opening the saccus endolymphaticus," *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, 2011.
  57. J. Thomsen, P. Bonding, B. Becker, J. Stage, and M. Tos, "The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Meniere's disease: A prospective, randomized controlled study comparing 'classic' endolymphatic sac surgery with the insertion of a ventilating tube in the tympanic membrane," *Acta Otolaryngol.*, 2018
  58. M. Y. Lim, M. Zhang, H. W. Yuen, and J. L. Leong, "Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of meniere's disease: A systematic review," *Singapore Medical Journal*. 2015.
  59. E. Perkins, M. Rooth, M. Dillon, and K. Brown, "Simultaneous labyrinthectomy and cochlear implantation in unilateral meniere's disease," *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.*, 2018.
  60. J. Nevoux, M. Barbara, J. Dornhoffer, W. Gibson, T. Kitahara, and V. Darrouzet, "International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease," *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 2018.